

системном и локальном уровнях у женщин с миомой матки является маркером «истинного» роста опухоли.

Работа поддержана грантами Президента РФ НШ-2245.2003.4 и МК-1270.2004.7.

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
МАКРОФАГОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С
МИОМОЙ МАТКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ
ПРЕПАРАТА «СУПЕРЛИМФ»**

Мальшикина А.И., Анциферова Ю.С.,
Сотникова Н.Ю., Колганова И.А.

*Иваново, Россия, ГУ «Ивановский НИИ материнства
и детства им. В.Н.Городкова Минздрава России»*

Миома матки – доброкачественная опухоль, частота встречаемости которой у гинекологических больных достигает 35% (И.С.Сидорова, 2003). В последние годы теория патогенеза миомы матки обогатилась многочисленными данными об участии иммунной системы в развитии данного заболевания. Наибольший интерес вызывают вопросы патогенеза быстрого роста миомы матки, поскольку это осложнение наиболее часто приводит к радикальным операциям у женщин репродуктивного возраста. В наших исследованиях (2003, 2004) показано, что изменение некоторых иммунологических показателей периферической крови и перитонеальной жидкости у больных миомой матки можно использовать в качестве прогностических критериев быстрого роста опухоли. Однако до настоящего времени не исследовано функциональное состояние иммунокомпетентных клеток эндометрия у женщин с миомой матки, остаются неизученными вопросы возможности применения иммуномодулирующих препаратов при данной патологии. Иммунотропный препарат «Суперлимф» представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов, фактора некроза опухоли α , фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста β (Л.В.Ковальчук и соавт., 2003). Основной механизм действия «Суперлимфа» связан с активацией клеток фагоцитарного ряда и фибробластов. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, активирует противоопухолевую цитотоксичность, обладает противовирусным эффектом.

Цель исследования - изучить *in vitro* влияние препарата «Суперлимф» на показатели функциональной активности эндометриальных макрофагов женщин с миомой матки при различных темпах роста опухоли.

Материалы и методы исследования: в исследование включены 18 пациенток позднего репродуктивного возраста с интерстициальной миомой матки – 8 с миомой матки стабильно малых размеров и 9 с быстрорастущей миомой матки больших размеров (свыше 12 - ти недельного срока беременности). Материал для исследования – эндометрий, полученный при раздельном диагностическом выскабливании на 3–5 день менструального цикла. Фракцию макрофа-

гальных клеток выделяли из эндометриальной ткани стандартным безферментативным методом. Макрофаги инкубировали с препаратом «Суперлимф» в концентрации 1 мг/мл в течение 1 часа при 37 С, далее определяли спонтанную (НСТ) и стимулированную зимозаном (НСТз) НСТ активность клеток и рассчитывали индекс фагоцитарного резерва по формуле: НСТз-НСТ/НСТ. Показатели макрофагов, инкубированных в тех же условиях в Среде 199, использовали в качестве контроля.

Результаты. При анализе полученных результатов было установлено, что в обеих группах женщин с миомой матки воздействие препарата «Суперлимф» не вызывало изменений уровня спонтанной НСТ - активности эндометриальных макрофагов, но усиливало ответ клеток на стимуляцию зимозаном, что приводило к достоверным повышению значений индекса фагоцитарного резерва. Следует отметить, что в группе женщин с быстрорастущей миомой матки влияние Суперлимфа на функциональный резерв фагоцитов был более выражен. Известно, что снижение резерва функциональной активности фагоцитов свидетельствует о неспособности клеток развивать адекватный ответ на дополнительную стимуляцию и часто имеет место при хронических воспалительных процессах. В литературе имеются сведения о том, что локальная хроническая инфекция может быть одним из триггерных механизмов, лежащих в основе иммунных нарушений при миоме матки.

Выводы: стимулирующее воздействие препарата Суперлимф на уровень функционального резерва фагоцитарных клеток эндометрия без дополнительного воздействия на спонтанную активацию фагоцитов может усиливать противоинфекционный локальный ответ у женщин с миомой матки. Полученные результаты свидетельствуют о возможности разработки новых методов консервативного лечения пациенток с миомой матки, основанных на применении иммуномодуляторов, в частности методов локальной цитокинотерапии.

Работа поддержана грантами Президента РФ НШ-2245.2003.4 и МК-1270.2004.7.

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФАГОЦИТАРНОЙ
АКТИВНОСТИ КЛЕТОК УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ТРАКТА**

Маркелова Е.В., Юцковская И.А.,
Анцупов С.Н., Курлеева Т.Ю.

*Владивостокский государственный
медицинский университет,
Владивосток*

Нейтрофильные гранулоциты являются важнейшими факторами тканевой резистентности. Их функциональная активность регулируется цитокинами и другими секреторными продуктами. От состояния функциональной активности этих фагоцитирующих клеток во многом зависит устойчивость ткани к микробной агрессии, острота ранней фазы воспаления и его исходы.

Целью исследования было охарактеризовать фагоцитарную активность клеток урогенитального трак-

та и ее зависимость от локальной продукции ИЛ-8, ИЛ-12 р 70, ИЛ-12 р 40 и ИЛ-10.

Материалом служило отделяемое из уретры 35 мужчин и вагинальное отделяемое 40 женщин с урогенитальным уреоплазмозом. Диагноз уреоплазмоз был выставлен на основании анамнестических, клинических, бактериологических, серологических методов исследования. Постановка диагноза проводилась согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ - 10, 1990 г.). Контролем служили результаты, полученные при обследовании практически здоровых мужчин и женщин (по 30 человек).

Цитокины определяли методом ИФА с использованием реактивов "R&D diagnostics Inc" (США). Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали по поглощению частиц латекса и в НСТ - тесте. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

В результате проведенных исследований установлено, что количественные показатели фагоцитоза (процент фагоцитирующих нейтрофилов, фагоцитарное число) были либо выше, либо на уровне показателей контрольной группы. При этом величина спонтанного НСТ-теста, отражающего активацию кислородзависимых механизмов бактерицидности, была достоверно выше у всех пациентов по сравнению с нормальными величинами ($p < 0,001$). В то же время уровень фагоцитарного резерва (отношение НСТ активированного и НСТ спонтанного) существенно снижался ($p < 0,01$), что свидетельствует об истощении резервных возможностей фагоцитирующих клеток. Зарегистрировано значительное нарастание уровня ИЛ-8 и ИЛ-12 р40 при гетерогенности показателей ИЛ-10 и дефиците ИЛ-12 р70. Известно, что основную регулирующую роль в индукции и секреции ИФН- γ выполняет ИЛ-12. В последние годы было показано, что ИЛ-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противoinфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших (Biron Ch., Gazzinelly R., 1995). ИЛ-12 относится к провоспалительным цитокинам. Он представляет собой гетеродимер, в составе которого дисульфидными связями, объединены две разные субъединицы: 40 kDa(p40) и 35 kDa(p35). Основными его продуцентами являются моноциты, макрофаги, а также дендритные клетки, нейтрофилы, активированные В-лимфоциты. Индукторами синтеза цитокина служат микробные компоненты, их продукты или другие провоспалительные цитокины. Основными клетками-мишенями ИЛ-12 являются естественные киллеры (ЕК) и Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+). Цитокин активирует пролиферацию, дифференцировку ЕК и Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность и продукцию других цитокинов (Тоголян А.А., 2000). Главный эффект – индукция синтеза ИФН- γ . Этим эффектом обладает только ИЛ-12р70 (димер р35 субъединицы ИЛ-12). Образующиеся в естественных условиях гомодимеры ИЛ-12р40 связываются с рецепторами ИЛ-12, но не проявляют биологической активности (Ling P., Gately N., 1995). Активированные под влиянием ИЛ-12 Th-1 начинают экспрессировать на мембране CD30 и продуцировать ИФН- γ (Alzona

M., 1995). Для индукции ИФН- γ Т-хелперами необходимо сочетание двух сигналов: контакта с макрофагами через молекулы и действия регуляторных цитокинов: ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ (Wenner C., Guler M., 1996). ИЛ-12 служит связующим звеном между механизмами неспецифической защиты и специфическим иммунным ответом. Один из важнейших эффектов ИЛ-12 – способность поворачивать дифференцировку Th0 в сторону Th1. В этом эффекте ИЛ-12 является синергистом ИФН- γ , который к тому же способен селективно ингибировать экспансию Th2 и секрецию ими цитокинов, которые могли бы ингибировать Th1 (Mossmann., 1991). Характер течения и исход многих инфекций зависит от способности возбудителя, его компонентов и продуктов индуцировать синтез ИЛ-12.

Исследование локальной продукции ИЛ-12 и его субъединиц позволило нам получить интересные данные. Было зафиксировано достоверное снижение уровня ИЛ-12р70 ($6,52 \pm 0,9$ пг/мл против $11,4 \pm 1,3$ пг/мл, $p < 0,05$) и, напротив, существенный рост ИЛ-12р40 ($157,85 \pm 20,1$ пг/мл против $39,5 \pm 4,6$ пг/мл, $p < 0,01$). Выявленные изменения отразились на уровне их соотношения. Если в норме у здоровых людей соотношение ИЛ-12р70 к ИЛ-12р40 равно 1:3, то при урогенитальной уреоплазменной инфекции оно составило 1:24 ($p < 0,01$), что свидетельствует о существенном увеличении локальной продукции ИЛ-12р40 при данной патологии. Учитывая важную роль ИЛ-12 в продукции ИФН- γ и разнонаправленность биологических функций исследуемых субъединиц ИЛ-12, считаем, что нарастание гомодимера ИЛ-12р40, способного конкурентно связываться с рецепторами ИЛ-12 на иммунокомпетентных клетках усугубляет дефицит продукции ИЛ-12р70 и нарушает процесс активации Th1 и натуральных киллеров и синтеза ИФН- γ . Установлена обратная корреляционная зависимость величины фагоцитарного резерва и ИЛ-12 р40 ($r = -0,76$, $p < 0,05$), у больных уреоплазмозом, что свидетельствует об участии субъединицы р40 ИЛ-12 в процессах негативной регуляции функциональной активности фагоцитов.

Таким образом, у больных урогенитальным уреоплазмозом установлена активация фагоцитов слизистой оболочки урогенитального тракта с истощением резервных возможностей кислородзависимых механизмов их бактерицидности, сопряженное с гиперпродукцией ИЛ-12 р40. Дисбаланс локальной продукции ИЛ-12 является патогенетической основой недостаточности ИФН- γ и нарушения клеточно - опосредованного иммунитета.

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ TNF- α ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Мельникова Е.В., Метляева Н.Б., Кусая Н.В.

*Владивостокский государственный университет,
кафедра патофизиологии,*

Владивосток

Туморнекротизирующий фактор альфа (TNF- α), он же какетин- полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в им-